

3-Chinolizidincarbonsäurediäthylamid XIII

2 g IV wurden mit 10 ml Diäthylamin in einem Bombenrohr 24 Stdn. auf 230° erhitzt. Der nach Abdestillieren des überschüssigen Diäthylamins verbleibende Rückstand wurde der Hochvakuumdestillation unterworfen.

XIII ging als ein schwach gelbliches Öl bei $Kp_{0,05} = 134-138^\circ$ (nach wiederholtem Fraktionieren) über. Ausbeute: 1,45 g = 65% d. Th.

Pikrat

0,2 g XIII wurden in 1 ml Äthanol gelöst und mit einem Überschuß an alkoholischer Pikrinsäurelösung versetzt. Nadeln, Schmp. 215,5—216,5° (aus Äthanol).

$C_{20}H_{26}N_5O_8$ (467,49)	Ber.: C 51,4	H 6,25
	Gef.: „ 51,42	„ 3,13

3-(N-2'-Picolyl-)chinolizidincarbonsäureamid XIV

5 g IV und 5,12 g 2-Pyridylmethylamin wurden in 30 ml absolutem Methanol gelöst und im Einschlußrohr 24 Stdn. auf 150° erhitzt. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbliebene ölige Rückstand wurde zunächst an der Wasserstrahlpumpe destilliert.

3 g 2-Pyridylmethylamin und 1,8 g IV konnten zurückgewonnen werden. Das restliche zähflüssige Öl wurde anschließend im Hochvakuum destilliert. Bei einer mittleren Badtemperatur von 185—200° ging XIII zwischen 150 und 170° als ein grünlich-gelbes, hochviskoses Öl über, welches beim Versetzen mit Ligroin kristallin erstarrte.

Schmp. 120,5—122° (Ligroin).

Ausbeute: 2,5 g = 60% d. Th. (berechnet auf 3,2 g IV).

$C_{16}H_{23}N_3O$ (273,38)	Ber.: C 70,3	H 8,48
	Gef.: „ 69,24	„ 8,33

Anschrift: Prof. Dr. K. Winterfeld, Pharmaz. Institut der Univ. Bonn, Kreuzbergweg 26.

1714. H. Thies, H. Schönenberger und K. H. Bauer Über die Umsetzung von Benzylidenarylaminen mit Mg-MgJ₂-Gemischen*)

5. Mitteilung über Reaktionen von Schiffischen Basen**)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

(Eingegangen am 4. August 1958)

In einer vorhergehenden Mitteilung¹⁾ wurde berichtet, daß Benzylidenalkylamine durch das binäre Gemisch Mg—MgJ₂ in ähnlicher Weise wie durch Grignardverbindungen²⁾ reduzierend dimerisiert werden und N,N'-Dialkyl- α,α' -diphenyläthylendiamine liefern. Wir haben die Untersuchungen nunmehr auch auf Schiffische Basen ausgedehnt, die aromatische Amine als basische Komponenten enthalten.

*) Herrn Professor Dr. K. Rodendorf in Verehrung zum 60. Geburtstag gewidmet.

**) 4. Mitteilung: H. Thies, H. Schönenberger und K. H. Bauer, Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291, 373 (1958).

¹⁾ H. Thies, H. Schönenberger und K. H. Bauer, Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291, 248 (1958).

²⁾ H. Thies und H. Schönenberger, Arch. Pharmaz., Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 289, 408 (1956); Chem. Ber. 89, 1918 (1956).

Diese Reaktionsmöglichkeit ist schon vor längerer Zeit von W. E. Bachmann³⁾ am Beispiel des Benzalanilins erwiesen worden, doch haben die vorliegenden Untersuchungen mit verschiedenartig substituierten Schiffischen Basen darüber hinaus einige für die Erklärung des Reaktionsmechanismus bedeutungsvolle Ergebnisse geliefert.

Die Umsetzungen der Benzylidenarylamine mit Mg-MgJ₂-Gemisch zeichnen sich vor denen der Benzylidenalkylamine vor allem durch die wesentlich größere Reaktionsbereitschaft und in manchen Fällen auch durch hohe Ausbeuten an Dimerprodukten aus, die, wie Tabelle 1 zeigt, 85% der Theorie überschreiten können. Weiterhin reichen hier für den Ablauf der Reaktionen im allgemeinen wenige Stunden aus, während bei den aliphatisch substituierten Schiffischen Basen stets mehrere Tage erforderlich sind⁴⁾. Besonders rasch und vollständig verläuft die Umsetzung des Benzylidenanilins. Sie ist, wie Abb. 1 zeigt, schon nach 40 Minuten bei einem Umsatz von 97% (Kurve I) zu Ende und liefert das Dimerprodukt N,N', α,α' -Tetraphenyläthylendi-amin in einer Ausbeute von 90% der Theorie (Kurve II).

Diese Verbesserung der Ausbeute ist vor allem auf Verminderung der harzigen Nebenprodukte zurückzuführen, die auch die Reingewinnung der Dimerprodukte wesentlich erleichtert. Im Gegensatz zu den Umsetzungsprodukten der Schiffischen Basen mit Alkylresten am Stickstoff, gelingt es hier ohne Schwierigkeiten, die Dimerprodukte direkt aus dem Abdampfrückstand des Reaktionsgemisches durch Behandeln mit heißem Methanol kristallin zu gewinnen.

Weniger glatt verläuft die Reaktion bei den Benzylidenanilinen, die an den Kernen mit Halogenatomen, Methoxyl- oder Dimethylaminogruppen substituiert

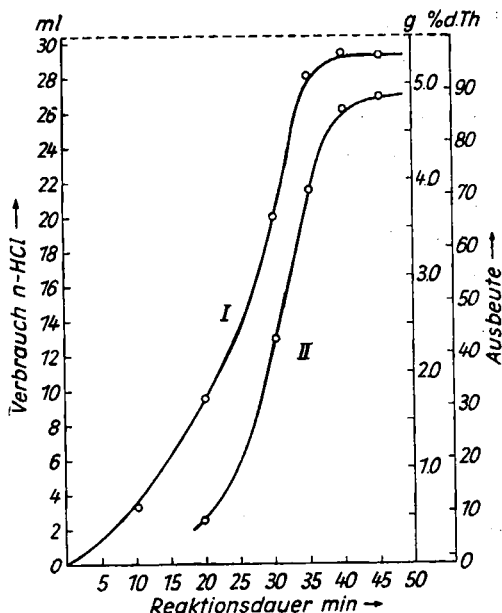


Abb. 1: Umsetzungen von Benzylidenanilin mit Mg-MgJ₂-Gemisch in Abhängigkeit von der Reaktionsdauer.

Kurve I: Säureverbrauch für die Neutralisation des bei der Hydrolyse des Reaktionsansatzes gebildeten Mg(OH)₂.

30,35 ml n-HCl entsprechen 100% Umsatz.

Kurve II: Praktische Ausbeuten an Dimerprodukt.

³⁾ W. E. Bachmann, J. Amer. chem. Soc. 53, 2672 (1931).

⁴⁾ K. H. Bauer, Dissertation, München 1958.

sind. Die chloresubstituierten Schiffschen Basen werden nur sehr unvollständig umgesetzt. Offenbar erreicht die Reaktion sehr bald das Gleichgewicht, da auch bei sehr langer Reaktionsdauer (5 bis 6 Tage) keine nennenswert höheren Ausbeuten erzielt werden als nach einigen Stunden. Die Aufarbeitung wird dadurch erschwert, daß die nicht umgesetzten Schiffschen Basen erst durch längeres Kochen des Abdampfrückstandes mit Salzsäure gespalten und dann durch Extrahieren mit Gasolin aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden müssen, ehe die Hauptprodukte in reiner Form gewonnen werden können. Die Ausbeuten an dimeren Reduktionsprodukten sind, wie Tabelle 1 zeigt, bei den Chlorderivaten deutlich niedriger als beim Benzylidenanilin und den Benzylidentoluidinen.

Interessant ist auch die Abhängigkeit des Reaktionsablaufes von der Stellung des Halogens am Kern. Die Menge der gebildeten Dimerprodukte nimmt in der Reihenfolge der o-, m-, p-Substituenten deutlich zu und erreicht bei der p-Verbindung etwa den sechsfachen Betrag der Ausbeute der o-Verbindung.

Überraschend ist die verhältnismäßig geringe Ausbeute an Dimeren bei den am Kern der Carbonylkomponente substituierten Schiffschen Basen (vgl. Tabelle 1, Nr. 4, 5, 6 und 7), die überwiegend Harze liefern. Besonders auffällig ist diese Verschiebung bei den Produkten des 4-Methylbenzaldehyds (vgl. Tabelle 1, Nr. 4 und 5), die mehr als 80% Harz und nur geringe Mengen Dimerprodukt ergeben, während sich bei [4-Chlorbenzyliden]-verbindungen (vgl. Tabelle 1, Nr. 6 und 7) die schon oben beschriebene Reaktionsträgheit der Halogenderivate wiederfindet. Sie ist besonders stark ausgeprägt beim [4-Chlorbenzyliden]-4-chloranilin, das sich nur zu etwa einem Viertel umsetzen läßt.

Die Eigenschaften der dargestellten Produkte sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Von ihnen waren bisher nur die Dimerprodukte des Benzylidenanilins⁵⁾ und die des Benzyliden-p-toluidins und -o-toluidins⁶⁾ bekannt.

Schiffsche Basen, die an den Kernen mit Methoxyl- oder Dimethylaminogruppen substituiert sind, setzen sich zwar relativ gut um, doch entstehen ausschließlich harzige Produkte. Weder beim [4-Methoxybenzyliden]-anilin noch beim [4-Benzylidenamino]-anisol, [4-Dimethylaminobenzyliden]-anilin und Benzyliden-4-dimethylaminoanilin war es möglich, niedermolekulare kristalline Produkte zu erhalten.

Ebenso reagiert [2-Oxybenzyliden]-anilin mit Mg-MgJ₂-Gemisch unter Bildung harziger Schmierem. [3-Oxybenzyliden]-anilin und 4-Benzylidenamino-phenol können dagegen infolge ihrer schlechten Löslichkeit in Äther-Benzol mit Mg-MgJ₂-Gemisch überhaupt nicht umgesetzt werden.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen der früheren Versuche¹⁾, so zeigt sich ein deutlich ausgeprägtes stufenweises Ansteigen der Ausbeuten in Abhängigkeit von den Substituenten am N. Sie liegen bei Benzylidenalkylaminen zwischen

⁵⁾ O. Anselmino, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 623 (1908).

⁶⁾ W. Stümer und G. Messwarb, Arch. Pharmaz., Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 286, 221 (1953).

15 und 50% der Theorie, bei Benzylidenaralkylaminen um 50% und steigen bei den Benzylidenarylaminen, soweit sie nicht am Kern der Carbonylkomponente substituiert sind, schließlich bis auf etwa 90%. Anscheinend stehen diese Unterschiede in engem Zusammenhang mit der Polarität der C=N-Bindung der Schiff-schen Basen, die ihrerseits wiederum durch die Basizität der Stickstoffkomponente und durch die Substituenten an den aromatischen Kernen bestimmt wird. Es entsteht umsomehr dimeres Produkt und umsoweniger Harz, je schwächer die basische Komponente ist, je mehr also der Wirkungsbereich der Bindungselektronen der C=N-Bindung in Richtung auf den Stickstoff deformiert ist. Anscheinend vermögen Methylgruppen am Kern der Aldehydkomponente der Schiff-schen Basen diese Deformation zu schwächen, so daß dann beim [4-Methylbenzyliden]-anilin und -p-toluidin unter vermehrter Harzbildung eine starke Verminderung der Ausbeute an Dimerprodukten eintritt. Bei den chlorhaltigen Produkten ist allerdings eine derartige Deutung wegen der nur sehr unvollständigen Umsetzung der Schiff-schen Basen noch nicht ohne weiteres möglich.

Beschreibung der Versuche

I. Umsetzung mit nicht- oder methylsubstituierten Benzylidenarylaminen

Die Umsetzung der Benzylidenarylamine erfolgte im Normalansatz mit folgenden Mengen:

2,4 g (= 0,1 g-atom) Magnesiumpulver und 12,7 g (= 0,1 g-atom) Jod werden mit 20 ml wasserfreiem Äther und 30 ml wasserfreiem Benzol bis zum Verschwinden der Jodfärbung geschüttelt. Diese Mischung wird unter Einleiten von Stickstoff mit einer Lösung von 0,1 mol Schiff-scher Base in 30 ml wasserfreiem Benzol versetzt und anschließend geschüttelt, bis sich das Magnesium fast gelöst hat. Nach Hydrolysieren mit Eiswasser wird das ausgeschiedene Magnesiumhydroxyd mit Essigsäure in Lösung gebracht. Hierzu sind im allgemeinen 16 g (= 0,08 mol) Essigsäure (30%ig) erforderlich. Man trennt die Äther-Benzol-Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase noch 2—3mal mit Benzol, trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und destilliert die Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird kurz mit Methanol aufgeköcht und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Das ausgefallene Äthylendiamin wird abgenutscht und aus Methanol umkristallisiert.

Im einzelnen wurden folgende Verbindungen dargestellt:

1. Umsetzung von Benzylidenanilin

Ausbeute: 16,7 g N,N', α,α' -Tetraphenyläthylendiamin, entsprechend 91,7% der Theorie. Schmp. 134—136° aus Methanol.

2. Umsetzung von Benzyliden-p-toluidin

Ausbeute: 17 g N,N'-Di-p-toluy- α,α' -diphenyläthylendiamin, entsprechend 86,2% der Theorie. Schmp. 138—140° aus Methanol.

3. Umsetzung von Benzyliden-o-toluidin

Ausbeute: 15,7 g N,N'-Di-o-toluy- α,α' -diphenyläthylendiamin, entsprechend 80,3% der Theorie. Schmp. 124° aus Methanol.

Tabelle I

Umsetzungen von Benzylidenarylaminen mit Mg-MgJ₂-Gemisch

(Die Ausbeuten beziehen sich auf Normalansätze mit 0,1 mol Schiffischer Base als Ausgangsmenge)

Nr.	Schiffische Base	Dimerprodukt	Bruttoformel	M. G.	Ausbeute an Dimerprodukt mit Methanol		Reaktions- dauer
					g	% d. Th.	
1	Benzylidenanilin	N,N', α,α' -Tetraphenyl-äthylendiamin	C ₂₈ H ₂₄ N ₂	364,5	16,7	91,7	40 Min.
2	Benzyliden-p-toluidin	N,N'-Di-p-tolyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin	C ₂₈ H ₂₈ N ₂	392,5	17,0	86,2	2—3 Std.
3	Benzyliden-o-toluidin	N,N'-Di-o-tolyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin	C ₂₈ H ₂₈ N ₂	392,5	15,7	80,3	2—3 Std.
4	[4-Methylbenzyliden]-anilin	N,N'-Diphenyl- α,α' -di-p-tolyl-äthylendiamin	C ₂₈ H ₂₈ N ₂	392,5	1,2	6,1	6 Std.
5	[4-Methylbenzyliden]-p-toluidin	N,N', α,α' -Tetra-p-tolyl-äthylendiamin	C ₃₀ H ₃₂ N ₂	420,6	0,9	4,3	6 Std.
6	[4-Chlorbenzyliden]-4-chloranilin	N,N', α,α' -Tetra-4-chlorphenyl-äthylendiamin	C ₂₈ H ₂₀ N ₂ Cl ₄	502,2	2,2	8,8	6 Std.
7	[4-Chlorbenzyliden]-anilin	N,N'-Diphenyl- α,α' -di-4-chlorphenyl-äthylendiamin	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ Cl ₂	433,4	4,6	21,3	6 Std.
8	Benzyliden-4-chloranilin	N,N'-Di-4-chlorphenyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ Cl ₂	433,4	9,4	42,6	6 Std.
9	Benzyliden-3-chloranilin	N,N'-Di-3-chlorphenyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ Cl ₂	433,4	3,8	17,5	6 Std.
10	Benzyliden-2-chloranilin	N,N'-Di-2-chlorphenyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ Cl ₂	433,4	1,4	6,5	6 Std.

Tabelle 2
Eigenschaften der Dimerprodukte aus Benzylidenalkylaminen

Nr.	Dimeres Reduktionsprodukt	Schmp. der Base	Eutektische Schmelztemperatur der Base mit °C	n	Brechungsindex der Base °C	n	Brechungsindex der Schmelze °C
1	N,N', α,α' -Tetraphenyl-äthylendiamin	134—136°	Acetanilid 110 Phenacetin 122	1,5700	195—199	1,5794	173—175
2	N,N'-Di-p-toluyI- α,α' -di-phenyl-äthylendiamin	138—140°	Acetanilid 109 Phenacetin 119	1,5700	159—161	1,5794	139—142
3	N,N'-Di-o-toluyI- α,α' -di-phenyl-äthylendiamin	124°	Acetanilid 106 Phenacetin 119	1,5700	160—163	1,5794	139—142
4	N,N'-Diphenyl- α,α' -di-p-toluyI-äthylendiamin	130°	Acetanilid 105 Phenacetin 120	1,5700	154—157	1,5794	135—137
5	N,N', α,α' -Tetra-p-toluyI-äthylendiamin	155—158°	Acetanilid 111 Phenacetin 129	1,5609	162—165	1,5700	139—141
6	N,N', α,α' -Tetra-p-chlor-phenyl-äthylendiamin	190—192°	Dicyanamid 192 Salophen 178	1,5794	211—214	1,5898	184—187
7	N,N'-Diphenyl- α,α' -di-p-chlorphenyl-äthylendiamin	194—195°	Dicyanamid 194 Salophen 177	1,5794	188—191	1,5898	167—170
8	N,N'-Di-p-chlorphenyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin	200—202°	Dicyanamid 200 Salophen 184	1,5700	204—207	1,5794	184—186
9	N,N'-Di-m-chlorphenyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin	153—155°	Acetanilid 112 Phenacetin 127	1,5700	200—203	1,5794	182—185
10	N,N'-Di-o-chlorphenyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin	132°	Acetanilid 108 Phenacetin 121	1,5700	187—189	1,5794	170—172

4. Umsetzung von (4-Methylbenzyliden)-anilin

Ausbeute: 1,2 g N,N'-Diphenyl- α,α' -di-p-toluy-äthylendiamin, entsprechend 6,1% der Theorie. Schmp. 130° aus Methanol.

$C_{28}H_{28}N_2$	Ber.: C 85,67%	H 7,19%	N 7,14%
	Gef.: C 85,45%	H 7,22%	N 7,27%

5. Umsetzung von (4-Methylbenzyliden)-p-toluidin

Ausbeute: 0,9 g N,N', α,α' -Tetra-p-toluy-äthylendiamin, entsprechend 4,3% d. Theorie. Schmp. 155—158° aus Methanol.

$C_{30}H_{32}N_2$	Ber.: C 85,66%	H 7,67%	N 6,66%
	Gef.: C 85,49%	H 7,69%	N 6,80%

II. Umsetzungen mit chloresubstituierten Benzylidenarylaminen

Die Umsetzung der chloresubstituierten Benzylidenarylamine erfolgt in der gleichen Weise wie im vorhergehenden Abschnitt. Nur die Aufarbeitungsweise muß wegen der Reaktionsträgheit der chlorhaltigen Basen abgeändert werden.

Nach 6stündiger Reaktionsdauer wird das von den Lösungsmitteln befreite Reaktionsgut 5 Minuten lang mit 30 ml konzentrierter Salzsäure auf dem Wasserbad erhitzt, um nicht umgesetztes Ausgangsmaterial zu spalten. Nach dem Erkalten entfernt man die Spaltprodukte durch Extrahieren mit Gasolin, neutralisiert die salzsaure Phase und schüttelt das ausgefallene Äthylendiamin dreimal mit etwa 10 ml Benzol. Man trocknet dann die vereinigten Benzolphasen, die das Dimerprodukt enthalten und destilliert das Benzol ab. Der Rückstand wird mit der 2—3fachen Menge Methanol kurz aufgeköcht und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Das auskristallisierte Äthylendiamin wird abgenutscht und aus Methanol umkristallisiert.

Im einzelnen wurden folgende Verbindungen dargestellt:

1. Umsetzung von (4-Chlorbenzyliden)-4-chloranilin

Ausbeute: 2,2 g N,N', α,α' -Tetra-p-chlorphenyl-äthylendiamin, entsprechend 8,8% der Theorie. Schmp. 190—192° aus Methanol.

2. Umsetzung von (4-Chlorbenzyliden)-anilin

Ausbeute: 4,6 g N,N'-Diphenyl- α,α' -di-p-chlorphenyl-äthylendiamin, entsprechend 21,3% der Theorie. Schmp. 194—195° aus Methanol.

$C_{26}H_{22}N_2Cl_2$	Ber.: C 72,05%	H 5,12%	N 6,47%
	Gef.: C 72,65%	H 5,35%	N 6,43%

3. Umsetzung von Benzyliden-4-chloranilin

Ausbeute: 9,4 g N,N'-Di-p-chlorphenyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin, entsprechend 42,6% der Theorie. Schmp. 200—202° aus Methanol.

$C_{26}H_{22}N_2Cl_2$	Ber.: C 72,05%	H 5,12%	N 6,47%
	Gef.: C 72,70%	H 5,23%	N 6,45%

4. Umsetzung von Benzyliden-3-chloranilin

Ausbeute: 3,8 g N,N'-Di-m-chlorphenyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin, entsprechend 17,5% der Theorie. Schmp. 153—155° aus Methanol.

$C_{26}H_{22}N_2Cl_2$	Ber.: C 72,05%	H 5,12%	N 6,47%
	Gef.: C 71,91%	H 5,10%	N 6,53%

5. Umsetzung von Benzyliden-2-chloranilin

Ausbeute: 1,4 g N,N'-Di-o-chlorphenyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamin, entsprechend 6,5% der Theorie. Schmp. 132° aus Methanol.

$C_{26}H_{22}N_2Cl_2$	Ber.: C 72,05%	H 5,12%	N 6,47%
	Gef.: C 71,79%	H 5,08%	N 6,59%

Weitere Eigenschaften der dargestellten Verbindungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

III. Die Umsetzung von Benzylidenanilin mit Mg-MgJ₂ in Abhängigkeit von der Zeit

In einer Versuchsreihe von 12 Ansätzen wurde jeweils ein Gemisch von 0,9 g Magnesiumpulver (0,037 g-atom) und 4,2 g Jod (0,033 g-atom) in 30 ml Äther-Benzol mit einer Lösung von 5,5 g Benzylidenanilin (0,03 mol) in 10 ml Benzol, wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, zur Reaktion gebracht. Im Abstand von durchweg 10 Minuten wurde je ein Ansatz entnommen und zur Bestimmung des umgesetzten Magnesiums wie folgt aufgearbeitet:

Zunächst wurde das überschüssige Magnesium mit Hilfe nebenstehender Apparatur (Abb. 2) unter Stickstoff vom Reaktionsgut abfiltriert. Dazu wurde die mit Stickstoff gefüllte Apparatur mit dem Gefäß a verbunden und dann so gedreht, daß das Reaktionsgemisch aus a durch den Hahn b auf die Nutsche d fließen konnte. Dann wurde die Flüssigkeit unter Stickstoffdruck in das Hydrolysegefäß f gepreßt und mit 5 ml Wasser hydrolysiert. Das abgeschiedene Magnesiumhydroxyd wurde abgenutscht, mit Benzol gewaschen und in 35 ml n-Salzsäure gelöst. Durch Rücktitration mit n-Kalilauge wurde dann das ausgeschiedene Magnesiumhydroxyd bestimmt, das dem umgesetzten Magnesium entspricht. Aus der Äther-Benzol-Phase wurden schließlich, wie im Abschnitt I beschrieben, die Äthylendiamine gewonnen und nach dem Trocknen im Exsikkator durch Wägen bestimmt.

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. H. Thies, München 15.
Pettenkoferstraße 14a.

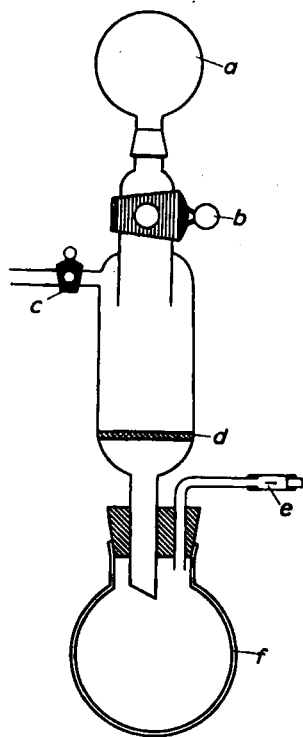


Abb. 2: Apparatur zum Filtrieren unter Stickstoff.
a = Reaktionsgefäß, b = Glasrohr mit weiter Bohrung, c = Anschlußstutzen zur N-Bombe, d = Nutsche mit großporiger Glasfritte, e = Ventil zum Ablassen des Stickstoffes, f = Hydrolysegefäß